

Glycerin derivatives and inhibition of blood PAF

Patent
Number: ☐ US4731373

Publication
date: 1988-03-15

Inventor(s): MUELLER KLAUS (CH); BARNER RICHARD (CH); BURRI KASPER (CH); HADVARY
PAUL (CH); CASSAL JEAN-MARIE (FR); HIRTH GEORGES (FR)

Applicant(s): HOFFMANN LA ROCHE (US)

Requested
Patent: ☐ EP0147768, A3, B1

Application
Number: US19840679734 19841210


Priority
Number(s): CH19840004498 19840920; CH19830006985 19831230

IPC
Classification: C07D213/04; C07D277/30; A61K31/44; A61K31/425

EC
Classification: C07D213/20B2B, C07C117/00B, C07D213/20B2D, C07D213/20B2E, C07D277/22C,
C07D521/00B1P3

Equivalents: AU3719684, AU571625, CA1266476, DE3476661D, ☐ DK160818B, DK160818C,
☐ DK200590, ☐ DK514284, ☐ ES8603374, ☐ ES8701138, ☐ FI82686B,
☐ FI82686C, ☐ FI844332, HU37112, IL73920, ☐ MC1639, NO165192B, NO165192C,
NO844635, NZ210633, PH21482, ☐ PT79783

Abstract

Glycerine derivatives of the formula  I wherein the residues R1, R2 and R3 have the significance given in the description, and their hydrates, which inhibit blood platelet activating factor (PAF), are described.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer: **0 147 768 B1**

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

Veröffentlichungstag der Patentschrift:
08.02.89

Anmeldenummer: 84115698.7

Anmeldetag: 18.12.84

Int. Cl.: C 07 D 213/04, C 07 D 277/22,
C 07 D 233/64, C 07 C 125/065,
C 07 C 125/073, C 07 C 69/18,
C 07 C 69/96, C 07 C 69/003,
C 07 C 103/167, C 07 C 69/63,
C 07 C 103/38

Glycerinderivate.

Priorität: 30.12.83 CH 6985/83
20.09.84 CH 4498/84

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.07.85 Patentblatt 85/28

Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
08.02.89 Patentblatt 89/6

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Entgegenhaltungen:
EP-A-0 146 258
DD-A- 121 507
DE-A- 1 954 718
DE-A- 2 422 170
DE-A- 2 820 892
DE-B- 1 199 254
DE-C- 932 611
US-A- 3 671 557

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem
Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die
nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

Patentinhaber: F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
Aktiengesellschaft, CH-4002 Basel (CH)

Erfinder: Barner, Richard, Dr., Traubenweg 16,
CH-4108 Witterswil (CH)
Erfinder: Hadvary, Paul, Dr., Neumattenweg 8,
CH-4105 Biel-Benken (CH)
Erfinder: Burri, Kaspar, Dr., Im Luchs 3,
CH-4310 Rheinfelden (CH)
Erfinder: Hirth, Georges, 7 rue de l'ancre,
F-68330 Huningue (FR)
Erfinder: Cassal, Jean-Marie, Dr., 4 rue du Markstein,
F-68100 Mulhouse (FR)
Erfinder: Müller, Klaus, Dr., Grellingerstrasse 5,
CH-4142 Münchenstein (CH)

Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al, Van der Werth,
Lederer & Riederer Patentanwälte
Lucile-Grahn-Strasse 22, D-8000 München 80 (DE)

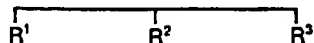
EP 0 147 768 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Glycerinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, neue Zwischenprodukte dazu und Arzneimittel auf der Basis jener Glycerinderivate.

Die erfindungsgemässen Glycerinderivate sind Verbindungen der Formel



worin einer der Reste R^1 , R^2 und R^3 eine Gruppe U der Formel OY^1 oder $\text{X}^1\text{-C(O)}\text{-(A}^1\text{)}_n\text{-Z}^1$,

ein weiterer eine Gruppe V der Formel OY^2 oder $\text{X}^2\text{-C(O)}\text{-(A}^2\text{)}_p\text{-Z}^2$,

und der verbleibende eine Gruppe W der Formel $\text{X}^3\text{T-(C}_{2-6}\text{-Alkyl)}\text{-N(Het)Q}^+$ ist, wobei eines von X^1 , X^2 und X^3 Sauerstoff oder NH ist und die zwei anderen Sauerstoff sind,

Y^1 C_{10-26} -Alkyl oder C_{10-26} -Alkenyl,

Y^2 C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{5-6} -Cycloalkenyl, Phenyl, Benzyl oder 2-Tetrahydropyran-yl,

A^1 und A^2 Sauerstoff oder NH,

n und p die Zahl 1 oder 0,

Z^1 C_{9-25} -Alkyl oder C_{9-25} -Alkenyl,

Z^2 C_{1-5} -Alkyl, C_{2-5} -Alkenyl, Phenyl oder, falls $(\text{A}^2)_p$ nicht Sauerstoff ist, auch Wasserstoff bedeutet,

T Carbonyl, C(O)O oder C(O)NH oder, falls X^3 Sauerstoff ist, auch Methylen bedeutet, wobei, falls R^1 eine Gruppe OY^1 oder OY^2 und gleichzeitig R^2 eine Gruppe OY^1 oder V und X^3 Sauerstoff ist, T eine Gruppe C(O)O oder C(O)NH sein soll,

$-\text{N(Het)}$ ein gegebenenfalls durch Hydroxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, 2-(Hydroxy oder Amino)-äthyl, Carbamoyl oder Ureido mono-substituierter Oxazolium-, Isoxazolium-, Pyridazinium-, Chinolinium-, Isochinolinium-, N-Methylimidazolium, Pyridinium- oder Thiazoliumrest, und Q^+ das Anion einer starken organischen oder anorganischen Säure ist, und deren Hydrate.

Die hier verwendeten Ausdrücke «Alkyl» und «Alkenyl» beziehen sich auf geradkettige oder verzweigte, gesättigte bzw. monoungesättigte Reste, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, 2-Propenyl, Butyl, Isobutyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl und Octadecenyl, insbesondere Methyl und Octadecyl. Beispiele von C_{3-6} -Cycloalkylresten Y^2 sind Cyclopropyl und Cyclohexyl, von C_{5-6} -Cycloalkenylresten Y^2 2-Cyclopentenyl und insbesondere 2-Cyclohexenyl. C_{2-6} -Alkylengruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele davon sind n-Butylen, 2-Methylpropylen und insbesondere Äthylen und Propylen. Beispiele von heterocyclischen Resten $-\text{N(Het)}$ sind Oxazolium, Isoxazolium, Pyridazinium, Chinolinium, Isochinolinium und N-Methylimidazolium und insbesondere Pyridinium und Thiazolium.

Beispiele für Anionen starker organischer oder anorganischer Säuren sind C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy, Tosyloxy, Campher-10-sulfo-

nyloxy bzw. Cl^- , Br^- , J^- , ClO_4^- , SO_4^{--} , PO_4^{--} und NO_3^- .

Die Verbindungen der Formel I können hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge des Herstellungsverfahrens erfolgen oder allmählich als Folge hygroskopischer Eigenschaften einer zunächst wasserfreien Verbindung der Formel I auftreten.

Die Verbindungen der Formel I enthalten zumindest ein asymmetrisches C-Atom und können somit als optisch aktive Enantiomere, als Diastereomere oder als Gemische davon, z. B. als Racemate, vorliegen.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen, worin R^3 eine Gruppe W ist.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind ferner diejenigen, worin R^1 Octadecylcarbamoyloxy, R^2 Methoxyformamido, Methoxy oder insbesondere Methoxycarbonyloxy und/oder worin R^3 4-(1-Pyridiniumchlorid)-n-butyroxy, 4-(1-Pyridiniumjodid)-n-butyroxy, 4-(3-Thiazoliumchlorid)-n-butyroxy oder insbesondere 4-(3-Thiazoliumjodid)-n-butyroxy ist.

Beispiele solcher Verbindungen sind insbesondere

das 3-[3-[(R)-2-(Methoxycarbonyloxy)-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazoliumjodid, sowie

das 3-[3-[(S)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazoliumjodid,

das 1-[3-[(RS)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridiniumchlorid,

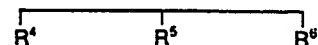
das 1-[3-[(RS)-2-(1-Methoxyformamido-3-(octadecylcarbamoyloxy)propoxy]carbonyl]propyl]thiazoliumchlorid,

das 1-[3-[(S)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridiniumjodid,

das 1-[3-[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridiniumchlorid und

das 3-[3-[(RS)-2-Methoxy-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazoliumchlorid.

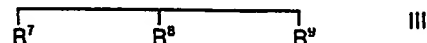
Die Verbindungen der Formel I und ihre Hydrate können dadurch hergestellt werden, dass man a) eine Verbindung der Formel



worin die Reste R^4 , R^5 und R^6 die gleiche Bedeutung wie die Reste R^1 , R^2 bzw. R^3 haben, wobei jedoch an Stelle der Gruppe $-\text{N(Het)Q}^+$ eine Abgangsgruppe vorliegt,

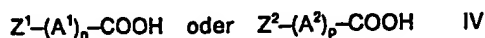
mit einem Amin der Formel N(Het) umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel



worin die Reste R^7 , R^8 und R^9 die gleiche Bedeu-

tung wie die Reste R^1 , R^2 bzw. R^3 haben, wobei jedoch an Stelle einer der Gruppen U und V eine Hydroxy- oder eine Aminogruppe vorliegt, mit einer Säure der Formel



worin Y^1 , Y^2 , Z^1 , Z^2 , A^1 , A^2 , T, N(Het), Q^- , n und p die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt.

Beispiele von in den Verbindungen der Formel II enthaltenen Abgangsgruppen sind Chlor, Brom, Jod, Mesyloxy, Phenylsulfonyloxy und Tosyloxy. Die Reaktion einer Verbindung II mit einem Amin N(Het) kann bei einer Temperatur bis zu Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, zweckmässig bei etwa 80°C, gegebenenfalls in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, Nitromethan oder einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z.B. Toluol oder Benzol, durchgeführt werden.

Beispiele von reaktiven Derivaten der Säuren der Formel IV sind Säurebromide oder Säurechloride und Anhydride. Die Reaktion einer solchen Säure oder eines ihrer reaktiven Derivate mit einer Verbindung der Formel III kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Ein Säurechlorid oder Säurebromid kann in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Base bei einer Temperatur von etwa 0 bis 80°C mit der Verbindung III umgesetzt werden. Ein Anhydrid kann in Gegenwart eines Katalysators, wie Dimethylaminopyridin, zweckmässig in einem Lösungsmittel mit der Verbindung III umgesetzt werden. Als

oder einem reaktiven Derivat davon, oder mit einem Isocyanat der Formel



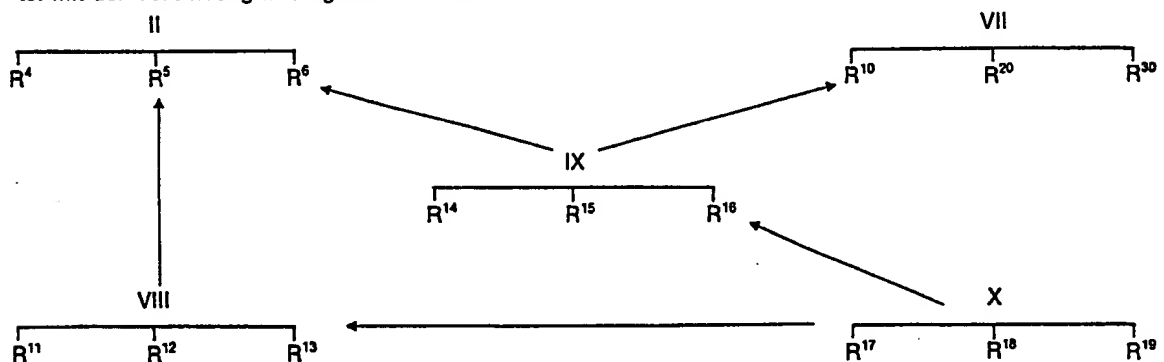
oder einem Imidazolid der Formel



Lösungsmittel können halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform oder Dichloräthan, und als Basen organische Basen, wie Triäthylamin, Chinolin oder Pyridin, oder anorganische Basen, wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxyde, -carbonate oder -bicarbonate, z.B. Na_2CO_3 , $KHCO_3$ oder Ca_2CO_3 , verwendet werden.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel III mit einem Isocyanat der Formel V oder mit einem entsprechenden Imidazolid der Formel VI kann in einem Lösungsmittel, wie Chloroform, Aceton oder Dimethylformamid, bei einer Temperatur zwischen etwa 0 und 100°C, vorzugsweise bei etwa 40–60°C, zweckmässig in Gegenwart eines Katalysators, wie einer Lewis-Base, z.B. Triäthylamin oder Diisopropyläthylamin, durchgeführt werden. Die Reaktion kann gegebenenfalls auch ohne Zusatz eines Lösungsmittels durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel II können aus denjenigen der Formel VIII oder IX, und die Verbindungen der Formel III aus denjenigen der Formel VII nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:



In den Verbindungen der Formel VII haben die Reste R^{10} , R^{20} und R^{30} die gleiche Bedeutung wie die Reste R^1 , R^2 und R^3 , wobei jedoch an Stelle einer der Gruppen U oder V eine gegebenenfalls geschützte Hydroxy- oder Aminogruppe oder eine Azidogruppe vorliegt.

In den Verbindungen der Formel VIII haben die Reste R^{11} , R^{12} und R^{13} die gleiche Bedeutung wie die Reste R^1 , R^2 und R^3 , wobei jedoch an Stelle der Gruppe W eine gegebenenfalls geschützte Hydroxy- oder Aminogruppe oder eine Azidogruppe vorliegt.

In den Verbindungen der Formel IX ist einer der Reste R^{14} , R^{15} und R^{16} eine gegebenenfalls ge-

schützte Hydroxy- oder Aminogruppe oder eine Azidogruppe, ein weiterer ist eine Gruppe U oder V, und der verbleibende ist eine Gruppe W worin an Stelle von N(Het) Q^- eine Abgangsgruppe vorliegt.

In den Verbindungen der Formel X ist einer der Reste R^{17} , R^{18} und R^{19} eine gegebenenfalls geschützte Hydroxy- oder Aminogruppe oder eine Azidogruppe, ein weiterer ist eine gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppe, und der verbleibende ist eine Gruppe U oder V.

Beispiele von geschützten Hydroxy- und Aminogruppen sind Äthergruppen, wie Benzyloxy, Tri-

erstoff ist, T eine Gruppe C(O)O oder C(O)NH sein soll.

5

10

15

20

25

30

35

40

50

Produkt von Beispiel:	1	3	7a	7b	10	11	12	15	16
IC ₅₀ (µM)	1,6	3	2	1,6	3	0,6	2	3	1,5

Produkt
von
Beispiel: 20b 21a 21b 21d 21e 21f 24 26

IC₅₀ (μM) 0,25 0,15 0,2 0,2 0,04 0,06 0,15 0,4

55

50

enteral, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln kann der Wirkstoff mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Exciplienten vermischt werden. Als solche Exciplienten kann man für Tabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln z.B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, verwenden. Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Exciplienten z.B. vegetabile Öle, Wachse, Fette, halb feste und flüssige Polyole; je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch bei Weichgelatine kapseln überhaupt keine Exciplienten erforderlich. Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Exciplienten z.B. Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glukose, für Injektionslösungen eignen sich z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin und vegetabile Öle, und für Suppositorien eignen sich z.B. natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette und halbflüssige oder flüssige Polyole.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten.

Die Dosierung des Wirkstoffes kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine Dosis von etwa 0,1 bis 20 mg/kg, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 4 mg/kg, pro Tag für den Erwachsenen angemessen sein, wobei aber die soeben angegebene obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte.

Beispiel 1

A. Herstellung des Ausgangsmaterials

a) Eine Lösung von 0,5 g (1,15 mMol) (S)-2-O-Benzyl-1-O-octadecylglycerin in 25 ml Dichlormethan wird mit 0,3 ml Pyridin versetzt und auf 0°C abgekühlt. Die Lösung wird mit 0,2 ml (1,99 mMol) Chlorameisensäure-2-bromäthylester versetzt, bei Raumtemperatur gerührt, mit 10 ml Wasser versetzt und mit 1N HCl auf pH 3 angesäuert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird unter Eluieren mit Äther-n-Hexan (1 : 1) an Kieselgel chromatographiert. Man erhält das (R)-2-O-Benzyl-1-[(2-bromäthoxy)carbonyl]-3-O-octadecylglycerin

in Form eines Öls.

b) Eine Lösung von (R)-2-O-Benzyl-1-[(2-bromäthoxy)carbonyl]-3-O-octadecylglycerin

in Eisessig wird mit Palladiumoxyd und Wasserstoff versetzt. Der Katalysator wird abgenutzt und das Filtrat wird unter vermindertem Druck getrocknet. Man erhält das (R)-1-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-3-O-octadecylglycerin vom Schmelzpunkt 64–65°C (Petroläther).

c) Eine Lösung von 0,26 g (0,52 mMol) (R)-1-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-3-O-octadecylglycerin in 5 ml Dichlormethan wird mit einer Lösung von 1 ml (10,5 mMol) Acetanhydrid und 0,050 g (0,45 mMol) N,N-Dimethylaminopyridin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Chromatographie an Kieselgel unter Eluieren mit n-Hexan-Äther (1 : 1) erhält man das (R)-2-O-Acetyl-1-O-(2-bromäthoxy)-3-O-octadecylglycerin in Form eines Öls.

B. Herstellung des Produktes

Eine Lösung von 0,37 g (0,688 mMol) (R)-2-O-Acetyl-1-O-(2-bromäthoxy)-3-O-octadecylglycerin in 10 ml Pyridin wird auf 80°C während 3 Stunden erhitzt. Die Lösung wird abgedampft und der Rückstand wird durch azeotrope Destillation mit Toluol behandelt. Der Rückstand wird aus Aceton-Äther umkristallisiert. Man erhält das 1-[2-[[[(R)-2-O-Acetyl-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]oxy]äthyl]pyridinium-bromid vom Schmelzpunkt 55–60°C (Zers.).

Beispiel 2

A. Herstellung des Ausgangsmaterials

a) Eine Lösung von (R)-1-O-Octadecyl-3-O-tritylglycerin in Dichloräthan wird bei 80°C mit Methylisocyanat versetzt. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand wird unter Eluieren mit Äther an Kieselgel chromatographiert. Man erhält das (R)-2-O-(Methylcarbamoyl)-1-O-octadecyl-3-O-tritylglycerin in Form eines Öls.

b) Eine Lösung von 0,57 g (0,91 mMol) (R)-2-O-(Methylcarbamoyl)-1-O-octadecyl-3-O-tritylglycerin in 15 ml Dichlormethan wird mit 0,5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wird mit Wasser und mit Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Dichlormethan-n-Hexan umkristallisiert. Man erhält das (S)-2-O-(Methylcarbamoyl)-1-O-octadecylglycerin vom Schmelzpunkt 68–69°C.

c) In zu Beispiel 1 A.a) analoger Weise wird das (S)-2-O-(Methylcarbamoyl)-1-O-octadecylglycerin in das (R)-1-O-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-2-O-(methylcarbamoyl)-3-O-octadecylglycerin vom Schmelzpunkt 62–65°C übergeführt.

B. Herstellung des Produktes

Eine Lösung von 0,15 g (0,27 mMol) (R)-1-O-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-2-O-(methylcarbamoyl)-3-O-octadecylglycerin in 5 ml Pyridin wird bei 60°C während 20 Stunden erhitzt. Die Lösung wird abgedampft und der Rückstand wird durch azeotrope Destillation mit Toluol behandelt. Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert. Man erhält das 1-[2-[[[(R)-2-[(Methylcarbamoyl)oxy]-3-(octa-

decyloxy)propoxy]carbonyl]oxy]äthyl]pyridinium-bromid
vom Schmelzpunkt 94°C (Zers.).

Beispiel 3

In zu Beispiel 2 analoger Weise erhält man unter Verwendung von Thiazol anstatt Pyridin das 3-[2-[[[(R)-2-[(Methylcarbamoyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]oxy]äthyl]thiazolium-bromid vom Schmelzpunkt 75°C (Zers.).

Beispiel 4

A. Herstellung des Ausgangsmaterials

Eine Lösung von 0,17 g (0,474 mMol) (S)-2-O-Methyl-1-O-octadecylglycerin in 10 ml Dichloräthan wird mit 1 ml (11,63 mMol) 2-Chloräthylisocyanat versetzt und während 24 Stunden bei 80°C erhitzt. Die Lösung wird abgedampft und der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert. Nach Eluieren mit Dichlormethan-Äther (9:1) erhält man das (R)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-2-O-methyl-3-O-octadecylglycerin in Form eines Öls.

B. Herstellung des Produktes

Eine Lösung von 0,035 g (0,075 mMol) (R)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-2-O-methyl-3-O-octadecylglycerin wird mit 5 ml Pyridin versetzt und während 3 Tagen bei 80°C erhitzt. Die Lösung wird abgedampft und der Rückstand wird durch azeotrope Destillation mit Toluol behandelt. Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert. Man erhält das 1-[2-[1-[(R)-2-Methoxy-3-(octadecyloxy)propoxy]formamido]äthyl]pyridinium-chlorid vom Schmelzpunkt 65°C (Zers.).

Beispiel 5

A. Herstellung des Ausgangsmaterials

In zu Beispiel 1 A.a) analoger Weise wird das (S)-2-O-Methyl-1-O-octadecylglycerin in das (R)-1-O-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-2-O-methyl-3-O-octadecylglycerin in Form eines Öls übergeführt.

B. Herstellung des Produktes

In zu Beispiel 1 B. analoger Weise wird das (R)-1-O-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-2-O-methyl-3-O-octadecylglycerin in das 1-[2-[[[(R)-2-Methoxy-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]oxy]äthyl]pyridinium-bromid vom Schmelzpunkt 53°C (Zers.) übergeführt.

Beispiel 6

In zu Beispiel 4 bzw. 5 analoger Weise wird ausgehend von dem

(RS)-2-O-Methyl-1-O-octadecylcarbamoylglycerin

a) das 1-[2-[1-[(RS)-2-Methoxy-3-(octadecylcarbamoyloxy)propoxy]formamido]äthyl]pyridinium-chlorid,

Schmelzpunkt 59–60°C (Äthylacetat) bzw.

b) das 1-[2-[[[(RS)-2-Methoxy-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]oxy]äthyl]pyridinium-bromid,

Schmelzpunkt 85–86°C (Äthylacetat) erhalten.

Beispiel 7

A. Herstellung des Ausgangsmaterials

Eine Lösung von 0,3 g (0,745 mMol) (S)-2-O-(Methoxycarbonyl)-1-O-octadecylglycerin in 15 ml Dichloräthan wird mit 2 ml (23,36 mMol) 2-Chloräthylisocyanat versetzt und bei 80°C während 24 Stunden erhitzt. Die Lösung wird abgedampft und der Rückstand wird aus Aceton-Äther umkristallisiert. Man erhält das (R)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-2-O-(methoxycarbonyl)-3-O-octadecylglycerin vom Schmelzpunkt 77–78°C.

B. Herstellung des Produktes

Eine Lösung von 0,07 g (0,137 mMol) (R)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-2-O-(methoxycarbonyl)-3-O-octadecylglycerin in 10 ml Pyridin wird bei 80°C während 3 Tagen erhitzt. Die Lösung wird abgedampft und der Rückstand wird aus Aceton-n-Hexan umkristallisiert. Man erhält das 1-[2-[1-[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propoxy]formamido]äthyl]pyridinium-chlorid vom Schmelzpunkt 83°C (Zers.).

Beispiel 8

In zu Beispiel 7 B. analoger Weise erhält man unter Verwendung von Thiazol anstatt Pyridin das 3-[2-[1-[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propoxy]formamido]äthyl]thiazolium-chlorid vom Schmelzpunkt 72°C.

Beispiel 9

A. Herstellung des Ausgangsmaterials

In zu Beispiel 1 A.a) analoger Weise erhält man aus dem (S)-2-O-(Methoxycarbonyl)-1-O-octadecylglycerin das (R)-1-O-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-2-O-(methoxycarbonyl)-3-O-octadecylglycerin in Form eines Öls.

B. Herstellung des Produktes

In zu Beispiel 5 B. analoger Weise erhält man aus dem (R)-1-O-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-2-O-(methoxycarbonyl)-3-O-octadecylglycerin das 1-[2-[[[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]oxy]äthyl]pyridinium-bromid vom Schmelzpunkt 84–85°C (Zers.).

Beispiel 10

In zu Beispiel 9 B. analoger Weise erhält man aus dem

(R)-1-O-[(2-Bromäthoxy)carbonyl]-2-O-(methoxycarbonyl)-3-O-(octadecylcarbamoyl)glycerin das 1-[2-[[[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]oxy]äthyl]pyridinium-bromid

vom Schmelzpunkt 54°C (Zers.). Das Ausgangsmaterial kann in Analogie zu Beispiel 10 A. erhalten werden.

Beispiel 11

In zu Beispiel 9 B. analoger Weise erhält man unter Verwendung von Thiazol anstatt Pyridin das 3-[2-[[[(R)-2-[(Methoxycarbonyloxy)-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyloxy]äthyl]thiazolium-bromid vom Schmelzpunkt 147 °C (Zers.).

Beispiel 12

A. Herstellung des Ausgangsmaterials

a) In zu Beispiel 4 A. analoger Weise erhält man aus dem (S)-2-O-Benzyl-1-O-octadecylglycerin das

(R)-2-O-Benzyl-1-O-[(2-chloräthyl)carbamoyl]-3-O-octadecylglycerin in Form eines Öls.

b) In zu Beispiel 1 A.b) analoger Weise erhält man aus dem

(R)-2-O-Benzyl-1-O-[(2-chloräthyl)carbamoyl]-3-O-octadecylglycerin das (R)-1-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-3-O-octadecylglycerin vom Schmelzpunkt 70 °C.

c) In zu Beispiel 2 A.a) analoger Weise erhält man aus dem

(R)-1-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-3-O-octadecylglycerin das (R)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-2-O-(methylcarbamoyl)-3-O-octadecylglycerin vom Schmelzpunkt 91–92 °C.

B. Herstellung des Produktes

In zu Beispiel 7 B. analoger Weise erhält man aus dem

(R)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-2-O-(methylcarbamoyl)-3-O-octadecylglycerin das 1-[2-[[[(R)-2-Methylcarbamoyl]-3-(octadecyloxy)propoxy]formamido]äthyl]pyridiniumchlorid,

MS : M⁺ = 550.

Beispiel 13

A. Herstellung des Ausgangsmaterials

a) Einer Lösung von 7,75 g (10,5 mMol)

(RS)-1-O-Octadecyl-2-O-tosyl-3-O-tritylglycerin in 75 ml trockenem DMF wurden 2 g Natriumazid (30,8 mMol) zugegeben. Die Suspension wurde während 3 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss bei 100 °C gerührt. Nach Filtrierung der Feststoffe wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand wurde an Kieselgel mit Toluol-Pyridin (99 : 1 in Vol.) chromatographiert. Nach Kristallisation aus n-Hexan erhielt man 4,05 g (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-azido-3-O-tritylglycerin (63,3% der Theorie), Schmelzpunkt 58–59 °C.

b) Eine Lösung von 3,6 g (5,88 mMol) (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-azido-3-O-tritylglycerin

in 20 ml trockenem Äther wurde unter Feuchtigkeitsausschluss zu einer Suspension von 130 mg LiAlH₄ (3,4 mMol) in 50 ml trockenem Äther getropft. Nach Ende der Entwicklung von N₂ wurde 10 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden Eiswürfel zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 Minuten gerührt. Dann wurde die Ätherphase abgetrennt. Die feste Phase wurde mit Äther gewaschen und die vereinigten Ätherphasen wurden

getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand an einer Kieselgelsäule mit Äther-Methanol (9 : 1 in Vol.) chromatographiert. Nach Kristallisation aus n-Hexan wurden

3,1 g (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-amino-3-O-tritylglycerin erhalten (90,1% der Theorie), Schmelzpunkt 56–57 °C.

c) Einer auf 95 °C erwärmten Lösung von 4,65 g (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-amino-3-O-tritylglycerin

(7,94 mMol) in 100 ml Dioxan wurden 5 ml 25%-iges wässriges HCl gegeben und das Reaktionsgemisch wurde während 30 Minuten bei 95 °C gehalten. Beim Abkühlen wurden 2,75 g (Ausbeute: 87,4%) (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-aminoglycerin-hydrochlorid, Schmelzpunkt 110–111 °C erhalten.

d) Einer Lösung von 2,75 g (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-aminoglycerin-hydrochlorid

(7,24 mMol) in 30 ml Methanol wurden 1,4 g KOH (25 mMol) in 5 ml H₂O unter Rühren zugetropft. Dann wurde das Methanol abdestilliert. Zum Rückstand wurden 10 ml H₂O und 100 ml Dichlormethan gegeben. Zum Gemisch wurden unter Rühren 0,89 g Methylchloroformiat (9,4 mMol) getropft. Nach 1½ Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden die Phasen im Schütteltrichter getrennt. Die organische Phase wurde mit H₂O gewaschen, getrocknet und nach Abdestillieren des Lösungsmittels und des Überschusses an Reagens wurde der Rückstand aus n-Hexan kristallisiert. Man erhielt 2,90 g (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)glycerin

(100% Ausbeute), Schmelzpunkt 63–64 °C.

e) Zu einer Lösung von 0,4 g (RS)-1-O-Octadecyl-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)glycerin

(1 mMol) in 5 ml Chloroform und 0,25 ml Pyridin wurden im Eisbad 0,2 ml 2-Chloräthylchloroformiat (1,4 mMol) in 2 ml Chloroform unter Feuchtigkeitsausschluss zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde über Kieselgel mit Äther filtriert und das Produkt aus n-Hexan kristallisiert. Es wurden

0,475 g (RS)-1-O-[(2-Chloräthoxy)carbonyl]-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)-3-O-octadecylglycerin erhalten (93,5% der Theorie), Schmelzpunkt 58–59 °C.

B. Herstellung des Produktes,

1-[2-[[[(RS)-2-(1-Methoxyformamido)-3-octadecyloxy]propoxy]carbonyloxy]äthyl]pyridiniumchlorid

0,3 g (0,59 mMol)

(RS)-1-O-[(2-Chloräthoxy)carbonyl]-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)-3-O-octadecylglycerin wurden mit 5 ml trockenem Pyridin bei 80 °C 24 Stunden umgesetzt. Das Produkt wurde an Kieselgel mit Chloroform-Methanol (7 : 3) und dann mit

Chloroform-Methanol-Wasser (60 : 35 : 5) chromatographiert. Das in Methanol gelöste Produkt wurde dann einer Perkolation durch 10 ml eines Anionenaustauschers in der Cl^- Form unterworfen. Man erhielt 125 mg einer beige Verbindung (36% der Theorie), Schmelzpunkt 152–154 °C.

Beispiel 15

A. Herstellung des Ausgangsmaterials

0,75 g (1,87 mMol)

(RS)-1-O-octadecyl-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)glycerin

wurden mit 1 ml 2-Chloräthylisocyanat unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Stunden bei 100 °C umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Überschuss an Reagens abdestilliert und der Rückstand wurde aus n-Hexan kristallisiert. Man erhielt 0,88 g (92,8% der Theorie)

(RS)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)-3-O-octadecylglycerin, Schmelzpunkt 73–74 °C.

B. Herstellung des Produktes

In zu Beispiel 13 B. analoger Weise wurde das (RS)-1-O-[(2-Chloräthyl)carbamoyl]-2-deoxy-2-(1-methoxyformamido)-3-O-octadecylglycerin in das 1-[2-[1-[(RS)-2-(1-Methoxyformamido)-3-(octadecyloxy)propoxy]formamido]äthyl]pyridinium-chlorid, Schmelzpunkt 195–197 °C übergeführt.

Beispiel 16

A. Herstellung des Ausgangsmaterials

a) In zu Beispiel 13 A.a) analoger Weise wurde das (RS)-1-O-Octadecyl-3-O-tosylglycerin in das (RS)-1-O-Octadecyl-3-deoxy-3-azidoglycerin, Schmelzpunkt 42 °C (n-Hexan) übergeführt.

b) Eine Lösung von 5 g (RS)-1-O-Octadecyl-3-deoxy-3-azidoglycerin in 75 ml THF wurde mit 2,5 g 10%-iger Palladium-Kohle unter Normaldruck und bei Raumtemperatur hydriert. Nach 3 Stunden wurde der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Produkt (RS)-1-O-Octadecyl-3-deoxy-3-aminoglycerin wurde aus Chloroform-Hexan kristallisiert. Man erhielt 4,1 g weisse Kristalle (88,2% der Theorie), Schmelzpunkt 68 °C.

c) Einer Lösung von 1,72 g (5 mMol) (RS)-1-O-Octadecyl-3-deoxy-3-aminoglycerin in 20 ml Dichlormethan wurden 2 ml einer wässrigen Lösung von 0,5 g KOH zugegeben. Unter Rührung des Zweiphasensystems wurden 0,7 ml 2-Bromäthylchloroformiat (entspricht 1,035 g bzw. 5,52 mMol) zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit H_2O gewaschen und getrocknet, das Lösungsmittel und der Überschuss an Reagens wurden abdestilliert und der Rückstand wurde aus n-Hexan kristallisiert. Man erhielt 2,1 g (84,8% der Theorie)

(RS)-1-O-Octadecyl-3-deoxy-3-[1-(2-brom)äthoxyformamido]glycerin, Schmelzpunkt 72–74 °C.

d) 0,5 g (1,01 mMol)

(RS)-1-O-Octadecyl-3-deoxy-3-[1-(2-brom)äthoxyformamido]glycerin

wurden mit 2 ml Methylisocyanat in Anwesenheit von 0,05 ml Diisopropyläthylamin bei 40 °C (Rückfluss) während 2 Stunden umgesetzt. Anschließend wurde der Überschuss an Reagens abdestilliert und der Rückstand wurde aus n-Hexan kristallisiert. Es wurden 0,49 g (87,9% der Theorie) (RS)-1-O-Octadecyl-2-O-(methylcarbamoyl)-3-deoxy-3-[1-(2-brom)äthoxyformamido]glycerin, Schmelzpunkt 91–92 °C erhalten.

B. Herstellung des Produktes

Einer Lösung von 0,3 g (0,60 mMol)

(RS)-1-O-Octadecyl-2-O-(methylcarbamoyl)-3-deoxy-3-[1-(2-brom)äthoxyformamido]glycerin in 1 ml Nitromethan wurden 2 ml trockenes Pyridin zugegeben. Man liess 24 Stunden bei 80 °C reagieren. Die Aufarbeitung und Reinigung wurde in Analogie zu Beispiel 14B. durchgeführt, mit der Ausnahme, dass der Ionenaustauscher in der Br^- Form vorlag. Man erhielt 0,1 g (26,1% der Theorie) 1-[2-[[[(RS)-2-[(Methylcarbamoyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propyl]carbamoyl]äthyl]pyridinium-bromid, Schmelzpunkt 195 °C (Zers.).

Beispiel 17

Es wurden hergestellt

a) analog Beispiel 2 das

1-[2-[[[(S)-[(Methylcarbonyl)oxy]-3-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]oxy]äthyl]pyridinium-bromid,

Smp. 96 °C (Zers.);

b) analog Beispiel 5 das

1-[2-[[[3-Methoxy-2(R)-(octadecyloxy)propoxy]carbonyl]oxy]äthyl]pyridinium-bromid, Smp. 47 °C aus Aceton (Zers.);

c) analog Beispiel 7 das

1-[2-[1-(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-1-[(octadecyloxy)methyl]äthoxy]formamido]-äthyl]pyridinium-chlorid, Smp. 57 °C

Beispiel 18

Analog Beispiel 6b wurden hergestellt

a) das

1-[3-[[[(RS)-2-Methoxy-3-O-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridinium-chlorid

in Form eines farblosen Wachses, MS : $\text{M}^+ = 549$;

b) das

3-[3-[[[(RS)-2-Methoxy-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazolium-chlorid,

Smp. 60–62 °C aus Äthylacetat.

Beispiel 19

Analog Beispiel 10 wurden hergestellt

a) das

1-[3-[[[(RS)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridinium-chlorid,

Smp. 51 °C;

b) das

1-[3-[[[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octade-

cylcarbamoyleoxy]propoxy]carbonyl]-
propyl]pyridinium-chlorid,
Smp. 55°C;

c) das

1-[3-[[[(S)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octa-
decylcarbamoyleoxy]propoxy]carbonyl]pro-
pyl]pyridinium-chlorid,

MS: $M^+ = 593$;

d) das

1-[3-[[[(S)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octa-
decylcarbamoyleoxy]propoxy]carbonyl]pro-
pyl]pyridinium-jodid,

MS: $M^+ = 593$;

e) das

3-[3-[[[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octa-
decylcarbamoyleoxy]propoxy]carbonyl]-
propyl]thiazolium-jodid,

Smp. 64°C (Zers.);

f) das

3-[3-[[[(S)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octa-
decylcarbamoyleoxy]propoxy]carbonyl]-
propyl]thiazolium-jodid,

Smp. 71°C.

Beispiel 20

Analog obiger Beispiele wurde hergestellt
das

1-[3-[[[(RS)-2-[(Methylcarbonyl)oxy]-3-(octa-
decanoyloxy)propoxy]carbonyl]-
propyl]pyridinium-chlorid

In Form eines Wachses, MS: $M^+ = 564$.

Beispiel 21

A. Herstellung des Ausgangsmaterials

a) 15,35 g (RS)-1-O-Benzyl-3-O-tritylglycerin
(36,15 mM) (Helv. Chim. Acta 65, 1982, 1059) wur-
den in 75 ml Chloroform gelöst. 10 ml Pyridin wur-
den zugefügt, gefolgt von 10,5 g Tosylchlorid.
Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wurde das
Chloroform abdestilliert. Der Rückstand wurde in
50 ml Pyridin aufgenommen, 10 ml H₂O und dann
10 g KHCO₃ wurden zugegeben. Nach Abdestillie-
ren der Lösungsmittel wurde der Rückstand in
Toluol aufgenommen, der feste Teil wurde abge-
trennt, dann wurde die organische Phase mit H₂O
ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Das
Produkt kristallisiert aus der Schmelze beim Ab-
kühlen, Ausbeute 95%, Smp. 98–100°C.

b) Analog Beispiel 13 Aa) bis 13 Ad) wurde das
erhaltene

(RS)-1-O-Benzyl-2-O-tosyl-3-O-tritylglycerin
nacheinander in

das (RS)-1-O-Benzyl-2-deoxy-2-azido-3-O-tri-
tylglycerin,

das (RS)-1-O-Benzyl-2-deoxy-2-amino-3-O-tri-
tylglycerin,

Smp. 67–69°C,

das (RS)-1-O-Benzyl-2-deoxy-2-aminogly-
cerin-hydrochlorid,

Smp. 148–149°C, und

das (RS)-1-O-Benzyl-2-deoxy-2-(1-methoxy-
formamido)glycerin

übergeführt.

c) 0,45 g

(RS)-1-O-Benzyl-2-deoxy-2-(1-methoxyform-
amido)glycerin

(1,88 mM) wurden mit 0,6 g Octadecylisocyanat
versetzt und die Lösung wurde 1 Stunde auf 90°C
erwärmt. Es wurde an Kieselgel mit einem Ge-
misch aus Toluol und Essigester (4:1) chromato-
graphiert. Nach Kristallisieren aus n-Hexan er-
hielt man 0,65 g

(RS)-1-O-Benzyl-2-deoxy-2-(1-methoxyform-
amido)-3-O-(octadecylcarbamoyleoxy)glycerin,

Smp. 65–67°C.

d) 4,9 g

(RS)-1-O-Benzyl-2-deoxy-2-(1-methoxyform-
amido)-3-O-(octadecylcarb-
amoyleoxy)glycerin

gelöst in 75 ml THF wurden in Anwesenheit von
1 g 10%iger Pd-Kohle, bei leichtem H₂-Überdruck
hydriert. Es wurden 4,05 g

(RS)-2-Deoxy-2-(1-methoxyformamido)-1-O-
octadecylcarbamoyleglycerin erhalten,

Smp. 86°C (aus n-Hexan).

e) Zu einer Lösung von 2 g

(RS)-2-Deoxy-2-(1-methoxyformamido)-1-O-octa-
decylcarbamoyleglycerin

(4,5 mM) in 20 ml Chloroform und 0,7 ml Tri-
äthylamin wurden im Eisbad 0,75 ml 4-Chlorbut-
tersäurechlorid (6,68 mM) in 5 ml Chloroform un-
ter Feuchtigkeitsausschluss getropft. Das Reak-
tionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtempera-
tur gerührt. Nach Aufarbeitung wurde das Reak-
tionsprodukt an Kieselgel mit Dichlormethan/
Äther (1:1) filtriert. Es wurden 2,3 g

(RS)-1-O-(4-Chlorbutyryl)-2-deoxy-2-(1-meth-
oxyformamido)-3-O-(octadecylcarbamoyle)-
glycerin

nach Kristallisation aus n-Hexan erhalten, Smp.
68–70°C.

B. Herstellung des Produktes

Analog Beispiel 13 B wurden aus 0,4 g des unter
A.e) erhaltenen Chlorids 0,2 g

1-[3-[[[(RS)-2-(1-Methoxyformamido)-3-(octadecyl-
carbamoyleoxy)propoxy]carbonyl]propyl]pyridi-
niumchlorid

erhalten (44% der Theorie), Smp. 200°C (Zers.).

Beispiel 22

Analog Beispiel 21 B wurde das

1-[3-[[[(RS)-2-(1-Methoxyformamido)-3-(octa-
decylcarbamoyleoxy)propoxy]carbonyl]propyl]-
thiazoliumchlorid

erhalten, Smp. 180°C (Zers.).

Beispiel 23

A. Herstellung des Ausgangsmaterials

a) Analog Beispiel 13 Aa) und b) wurde das
(RS)-1-O-Tosyl-3-O-benzylglycerin (Helv. Chim.
Acta 65, 1982, 1059) über das (RS)-1-Deoxy-1-
azido-3-O-benzylglycerin in
das (RS)-1-Deoxy-1-amino-3-O-benzylglycerin,
Smp. 76–77°C übergeführt.

b) 0,33 g

(RS)-1-Deoxy-1-amino-3-O-benzylglycerin

wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit

0,8 g Stearoylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde in Anwesenheit einer wässrigen Lösung von KOH gerührt. Das aus der organischen Phase erhaltene

(RS)-1-Deoxy-1-octadecanamido-3-O-benzylglycerin

wurde an Kieselgel mit Äther chromatographiert. Nach Kristallisation aus n-Hexan erhielt man 0,5 g Kristalle, Smp. 72-73°C.

c) 0,45 g

(RS)-1-Deoxy-1-octadecanamido-3-O-benzylglycerin

(1 mM) wurden mit 0,2 g Essigsäureanhydrid und 20 mg 4-Dimethylaminopyridin als Katalysator acetyliert. Nach Aufarbeitung, Filtration an Kieselgel mit Hexan/Äther (1:1) und Kristallisation in n-Hexan wurden 0,49 g

(RS)-1-Deoxy-1-octadecanamido-2-O-acetyl-3-O-benzylglycerin

erhalten, Smp. 53-55°C.

d) Analog Beispiel 21 A.d) und e) wurde dieser Benzyläther über

das (RS)-1-Deoxy-1-octadecanamido-2-O-acetyl-glycerin,

Smp. 66-68°C (aus n-Hexan) in

das (RS)-2-O-Acetyl-1-O-(4-chlorbutyryl)-3-deoxy-3-octadecanamidoglycerin

übergeführt, Smp. 55-56°C.

B. Herstellung des Produktes

Analog Beispiel 13 B wurden aus 0,3 g

(RS)-2-O-Acetyl-1-O-(4-chlorbutyryl)-3-deoxy-3-octadecanamidoglycerin

0,16 g 1-[3-[[[(RS)-2-Acetoxy-3-octadecanamido-propoxy]carbonyl]propyl]pyridiniumchlorid erhalten (46% der Theorie), Smp. 220°C (Zers.).

Beispiel 24

A. Herstellung der Ausgangsverbindung

a) Einer Lösung von 0,9 g

(RS)-1-Deoxy-1-amino-3-O-benzylglycerin

(5 mM) in 20 ml Dichlormethan wurde eine wässrige KOH-Lösung zugefügt. Dem Gemisch wurde unter Rühren eine Lösung von 1,7 g Octadecylchloroformiat in 10 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde aufgearbeitet und die erhaltene Verbindung an Kieselgel mit n-Hexan/Äther (1:1) chromatographiert. Nach Kristallisation aus n-Hexan erhielt man 1,6 g Kristalle, Smp. 58-59°C.

b) 2,2 g

(RS)-1-Deoxy-1-[1-(octadecyloxy)formamido]-3-O-benzylglycerin

wurden mit Methylchloroformiat zu 2,15 g

(RS)-1-Deoxy-1-[1-(octadecyloxy)formamido]-2-O-methoxycarbonyl-3-O-benzylglycerin

acyliert, Smp. 52-54°C (aus n-Hexan).

c) Analog Beispiel 21 Ad) und e) wurden aus dem erhaltenen Benzyläther über

das (RS)-1-Deoxy-1-[1-(octadecyloxy)formamido]-2-O-methoxycarbonylglycerin,

Smp. 56-57°C (aus n-Hexan),

das (RS)-1-Deoxy-1-[1-(octadecyloxy)formamido]-2-O-methoxycarbonyl-3-O-(4-chlorbutyryl)glycerin

erhalten.

B. Herstellung des Produktes

Analog Beispiel 13 B wurden 0,4 g

(RS)-1-Deoxy-1-[1-(octadecyloxy)formamido]-2-O-methoxycarbonyl-3-O-(4-chlorbutyryl)-glycerin

in 0,15 g

1-[3-[[[(RS)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[1-(octadecyloxy)formamido]propoxy]-

carbonyl]propyl]pyridiniumchlorid

übergeführt (31,8% der Theorie), Smp. 168°C.

Beispiel A

Eine Verbindung der Formel I kann wie folgt als Wirkstoff zur Herstellung von Tabletten verwendet werden:

	1 Tablette enthält
Wirkstoff	200 mg
mikrokristalline Cellulose	155 mg
Maisstärke	25 mg
Talk	25 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	20 mg
	425 mg

Der Wirkstoff wird mit der Hälfte der mikrokristallinen Cellulose gemischt und mit einer 10-proz. Lösung von Hydroxypropylmethylcellulose in einem Gemisch aus Isopropanol und Methylenchlorid granuliert. Das Granulat wird getrocknet, gesiebt und mit dem Rest der Hilfsstoffe gemischt. Als dann wird es auf einer Presse zu biplanen Tabletten von 12 mm Durchmesser mit Kreuzbruchrille verpresst.

Beispiel B

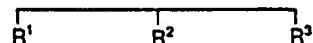
Eine Verbindung der Formel I kann wie folgt als Wirkstoff zur Herstellung von Kapseln verwendet werden:

	1 Kapsel enthält
Wirkstoff	100,0 mg
Maisstärke	20,0 mg
Milchzucker	95,0 mg
Talk	4,5 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	220,0 mg

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und gesiebt. Nach erneutem Mischen wird die erhaltene Kapselfüllmasse auf einer vollautomatischen Kapselabfüllmaschine in Gelatinesteckkapseln geeigneter Grösse abgefüllt.

Patentansprüche für die Vertragsstaaten: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Glycerinderivate der Formel



worin einer der Reste R¹, R² und R³ eine Gruppe U der Formel OY¹ oder X¹-C(O)-(A¹)_n-Z¹

ein weiterer eine Gruppe V der Formel OY^2 oder $X^2-C(O)-A^3-Z^2$ und der verbleibende eine Gruppe W der Formel $X^2T-(C_{2-6}-Alkyl)-N(Het)Q^-$ ist,

wobei eines von X^1 , X^2 und X^3 Sauerstoff oder NH ist und die zwei anderen Sauerstoff sind,

Y^1 C_{10-26} -Alkyl oder C_{10-26} -Alkenyl,

Y^2 C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{5-6} -Cycloalkenyl, Phenyl, Benzyl oder 2-Tetrahydropyranyl,

A^1 und A^2 Sauerstoff oder NH,

n und p die Zahl 1 oder 0,

Z^1 C_{9-25} -Alkyl oder C_{9-25} -Alkenyl,

Z^2 C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, Phenyl oder, falls $(A^3)_p$ nicht Sauerstoff ist, auch Wasserstoff bedeutet,

T Carbonyl, $C(O)O$ oder $C(O)NH$ oder, falls X^3 Sauerstoff ist, auch Methylen bedeutet, wobei, falls R^1 eine Gruppe OY^1 oder OY^2 und gleichzeitig R^2 eine Gruppe OY^1 oder V und X^3 Sauerstoff ist, T eine Gruppe $C(O)O$ oder $C(O)NH$ sein soll,

$-N(Het)$ ein gegebenenfalls durch Hydroxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, 2-(Hydroxy oder Amino)-äthyl, Carbamoyl oder Ureido monosubstituierter Oxazolium-, Isoxazolium-, Pyridazinium-, Chinolinium-, Isochinolinium-, N-Methylimidazolium, Pyridinium- oder Thiazoliumrest, und Q^- das Anion einer starken organischen oder anorganischen Säure ist, und deren Hydrate.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^3 eine Gruppe W ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin R^1 Octadecylcarbamoyloxy ist.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin R^2 Methoxy oder Methoxycarbonyloxy ist.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, worin R^3

4-(1-Pyridiniumchlorid)-n-butyryloxy,

4-(1-Pyridiniumjodid)-n-butyryloxy,

4-(3-Thiazoliumchlorid)-n-butyryloxy

oder 4-(3-Thiazoliumjodid)-n-butyryloxy ist.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-5, worin R^1 Octadecylcarbamoyloxy; R^2 Methoxy oder Methoxycarbonyloxy; und R^3 4-(1-Pyridiniumchlorid)-n-butyryloxy, 4-(1-Pyridiniumjodid)-n-butyryloxy, 4-(3-Thiazoliumchlorid)-n-butyryloxy oder insbesondere 4-(3-Thiazoliumjodid)-n-butyryloxy ist.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-6, worin R^1 Octadecylcarbamoyloxy, R^2 Methoxycarbonyloxy und R^3 4-(3-Thiazoliumjodid)-n-butyryloxy ist.

8. 3-[3-[[[(R)-2-(Methoxycarbonyloxy)-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazolium]jodid.

9. Eine Verbindung aus der Gruppe der folgenden

3-[3-[[[(S)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazolium]jodid,

1-[3-[[[(RS)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octa-

decylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridiniumchlorid,

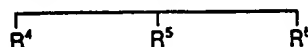
1-[3-[[[(RS)-2-(1-Methoxyformamido-3-(octadecylcarbamoyloxy)propoxy]carbonyl]propyl]thiazolium]chlorid,

1-[3-[[[(S)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridiniumjodid,

1-[3-[[[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridiniumchlorid und

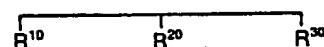
3-[3-[[[(RS)-2-Methoxy-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazolium]chlorid.

10. Glycerinderivate der Formel



worin die Reste R^4 , R^5 und R^6 die gleiche Bedeutung wie die Reste R^1 , R^2 bzw. R^3 in Anspruch 1 haben, wobei jedoch an Stelle der Gruppe $N(Het)Q^-$ eine Abgangsgruppe vorliegt.

11. Glycerinderivate der Formel



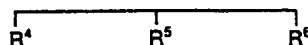
worin die Reste R^{10} , R^{20} und R^{30} die gleiche Bedeutung wie die Reste R^1 , R^2 bzw. R^3 in Anspruch 1 haben, wobei jedoch an Stelle einer der Gruppen U und V eine gegebenenfalls geschützte Hydroxy- oder Aminogruppe oder eine Azidogruppe vorliegt und worin, falls R^{10} eine gegebenenfalls geschützte Hydroxygruppe oder eine Gruppe OY^1 oder OY^2 und gleichzeitig R^{20} eine gegebenenfalls geschützte Hydroxy- oder Aminogruppe, eine Azidogruppe oder eine Gruppe OY^1 oder V, und X^3 Sauerstoff ist, T eine Gruppe $C(O)O$ oder $C(O)NH$ sein soll.

12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-9 zur Verwendung als therapeutischer Wirkstoff.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1-9 zur Verwendung als Hemmer des Blutplättchenaktivierungsfaktors (PAF).

14. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

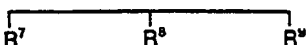
a) eine Verbindung der Formel



worin die Reste R^4 , R^5 und R^6 die gleiche Bedeutung wie die Reste R^1 , R^2 bzw. R^3 haben, wobei jedoch an Stelle der Gruppe $N(Het)Q^-$ eine Abgangsgruppe vorliegt,

mit einem Amin der Formel $N(Het)$ umsetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel



worin die Reste R^7 , R^8 und R^9 die gleiche Bedeutung wie die Reste R^1 , R^2 bzw. R^3 haben, wobei jedoch an Stelle einer der Gruppen U und V eine Hydroxy- oder eine Aminogruppe vorliegt, mit einer Säure der Formel



oder einem reaktiven Derivat davon, oder mit einem Isocyanat der Formel

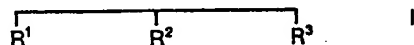


worin $Y^1, Y^2, Z^1, Z^2, A^1, A^2, T, N(\text{Het}), Q^-, n$ und p die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt.

15. Pharmazeutisches Präparat auf der Basis einer Verbindung nach Anspruch 1.

Patentansprüche für den Vertragsstaat: AT

1. Verfahren zur Herstellung von Glycerinderivaten der Formel



worin einer der Reste R^1, R^2 und R^3 eine Gruppe U der Formel OY^1 oder $X^1-C(O)-(A^1)_n-Z^1$

ein weiterer eine Gruppe V der Formel OY^2 oder $X^2-C(O)-(A^2)_p-Z^2$

und der verbleibende eine Gruppe W der Formel $X^3T-(C_{2-6}\text{-Alkyl})-N^+(\text{Het})Q^-$ ist, wobei eines von X^1, X^2 und X^3 Sauerstoff oder NH ist und die zwei anderen Sauerstoff sind,

Y^1 C_{10-25} -Alkyl oder C_{10-25} -Alkenyl,

Y^2 C_{4-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{5-6} -Cycloalkenyl, Phenyl, Benzyl oder 2-Tetrahydropyranyl,

A^1 und A^2 Sauerstoff oder NH,

n und p die Zahl 1 oder 0,

Z^1 C_{9-25} -Alkyl oder C_{9-25} -Alkenyl,

Z^2 C_{1-5} -Alkyl, C_{2-5} -Alkenyl, Phenyl oder, falls $(A^2)_p$ nicht Sauerstoff ist, auch Wasserstoff bedeutet,

T Carbonyl, $C(O)O$ oder $C(O)NH$ oder, falls X^3 Sauerstoff ist, auch Methylen bedeutet, wobei, falls R^1 eine Gruppe OY^1 oder OY^2 und gleichzeitig R^2 eine Gruppe OY^1 oder V und X^3 Sauerstoff ist, T eine Gruppe $C(O)O$ oder $C(O)NH$ sein soll,



worin $Y^1, Y^2, Z^1, Z^2, A^1, A^2, T, N(\text{Het}), Q^-, n$ und p die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt.

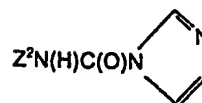
2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^3 eine Gruppe W ist, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin R^1 Octadecylcarbamoyloxy ist, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin R^2 Methoxy oder Methoxycarbonyloxy ist, dadurch gekennzeichnet,



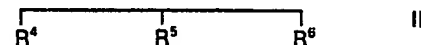
oder einem Imidazolid der Formel



$-N^+(\text{Het})$ ein gegebenenfalls durch Hydroxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, 2-(Hydroxy oder Amino)-äthyl, Carbamoyl oder Ureldo monosubstituierter Oxazolium-, Isoxazolium-, Pyridazinium-, Chinolinium-, Isochinolinium-, N-Methylimidazolium, Pyridinium- oder Thiazoliumrest, und Q^- das Anion einer starken organischen oder anorganischen Säure ist,

und von deren Hydraten, dadurch gekennzeichnet, dass man

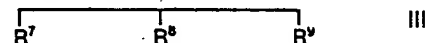
a) eine Verbindung der Formel



worin die Reste R^4, R^5 und R^6 die gleiche Bedeutung wie die Reste R^1, R^2 bzw. R^3 haben, wobei jedoch an Stelle der Gruppe $N(\text{Het})Q^-$ eine Abgangsgruppe vorliegt,

mit einem Amin der Formel $N(\text{Het})$ umgesetzt, oder

b) eine Verbindung der Formel



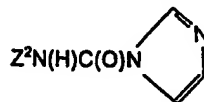
worin die Reste R^7, R^8 und R^9 die gleiche Bedeutung wie die Reste R^1, R^2 bzw. R^3 haben, wobei jedoch an Stelle einer der Gruppen U und V eine Hydroxy- oder eine Aminogruppe vorliegt, mit einer Säure der Formel



oder einem reaktiven Derivat davon, oder mit einem Isocyanat der Formel



oder einem Imidazolid der Formel



dass man entsprechend substituierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, worin R^3 4-(1-Pyridiniumchlorid)-n-butyryloxy, 4-(1-Pyridiniumjodid)-n-butyryloxy, 4-(3-Thiazoliumchlorid)-n-butyryloxy oder 4-(3-Thiazoliumjodid)-n-butyryloxy ist, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-5, worin R^1 Octadecylcarbamoyloxy; R^2 Methoxy oder Methoxycarbonyloxy; und R^3

4-(1-Pyridiniumchlorid)-n-butyryloxy,
4-(1-Pyridiniumjodid)-n-butyryloxy,
4-(3-Thiazoliumchlorid)-n-butyryloxy
oder 4-(3-Thiazoliumjodid)-n-butyryloxy ist, da-
durch gekennzeichnet, dass man entsprechend substitu-
ierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen
nach einem der Ansprüche 1-6, worin R¹ Octade-
cylcarbamoyloxy, R² Methoxycarbonyloxy und R³
4-(3-Thiazoliumjodid)-n-butyryloxy ist, dadurch
gekennzeichnet, dass man entsprechend substitu-
ierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

8. Verfahren zur Herstellung von
3-[3-[[[(R)-2-(Methoxycarbonyloxy)-3-[(octade-
cylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]pro-
pyl]thiazoliumjodid,
dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend
substituierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung
aus der Gruppe der folgenden

3-[3-[[[(S)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octa-
decylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]pro-
pyl]thiazoliumjodid,

1-[3-[[[(RS)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octa-
decylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]pro-
pyl]pyridiniumchlorid,

1-[3-[[[(RS)-2-(1-Methoxyformamido-3-(octadecyl-
carbamoyloxy)propoxy]carbonyl]propyl]-
thiazoliumchlorid,

1-[3-[[[(S)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octa-
decylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]pro-
pyl]pyridiniumjodid,

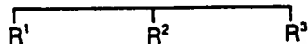
1-[3-[[[(R)-2-[(Methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octa-
decylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]pro-
pyl]pyridiniumchlorid und

3-[3-[[[(RS)-2-Methoxy-3-[(octadecylcarb-
amoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thi-
azoliumchlorid,

dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend
substituierte Ausgangsmaterialien einsetzt.

**Claims for the Contracting States: BE, CH, DE, FR,
GB, IT, LI, LU, NL, SE**

1. Glycerine derivatives of the formula



wherein one of the residues R¹, R² and R³ is a
group U of the formula OY¹ or X¹-C(O)-(A¹)_n-Z¹
another of the residues is a group V of the
formula OY² or X²-C(O)-(A²)_p-Z²
and the remaining residue is a group W of the

formula X³T-(C₂₋₆-alkylene)-N(Het)Q⁻,
whereby one of X¹, X² and X³ is oxygen or NH and
the other two are oxygen,

Y¹ is C₁₀₋₂₆-alkyl or C₁₀₋₂₆-alkenyl,

Y² is C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₆-cycloalkyl, C₅₋₆-
cycloalkenyl, phenyl, benzyl or 2-tetrahydropy-
ranyl,

A¹ and A² are oxygen or NH,

n and p are the number 1 or 0,

Z¹ is C₉₋₂₅-alkyl or C₉₋₂₅-alkenyl,

Z² is C₁₋₅-alkyl, C₂₋₅-alkenyl, phenyl or, where
(A²)_p is not oxygen, Z² also signifies hydrogen,

T is carbonyl, C(O)O or C(O)NH or, where X³ is
oxygen, T also signifies methylene, whereby,
where R¹ is a group OY¹ or OY² and simultane-
ously R² is a group OY¹ or V and X³ is oxygen, T must
be a group C(O)O or C(O)NH.

N(Het) is an oxazolium, isoxazolium, pyrid-
azinium, quinolinium, isoquinolinium, N-methyl-
imidazolium, pyridinium or thiazolium residue op-
tionally monosubstituted by hydroxy, C₁₋₄-alkyl,
C₁₋₄-alkoxy, 2-(hydroxy or amino)-ethyl, carbamoyl
or ureido, and Q⁻ is the anion of a strong inorgan-
ic or organic acid,
and their hydrates.

2. Compounds according to claim 1, wherein R³
is a group W.

3. Compounds according to claim 1 or 2, where-
in R¹ is octadecylcarbamoyloxy.

4. Compounds according to claim 1, 2 or 3,
wherein R² is methoxy or methoxycarbonyloxy.

5. Compounds according to claim 1, 2, 3 or 4,
wherein R³

is 4-(1-pyridinium chloride)-n-butyryloxy,

4-(1-pyridinium iodide)-n-butyryloxy,

4-(3-thiazolium chloride)-n-butyryloxy

or 4-(3-thiazolium iodide)-n-butyryloxy.

6. Compounds according to any one of claims
1-5, wherein R¹ is octadecylcarbamoyloxy; R² is
methoxy or methoxycarbonyloxy; and R³ is 4-(1-
pyridinium chloride)-n-butyryloxy, 4-(1-pyridinium
iodide)-n-butyryloxy, 4-(3-thiazolium chloride)-n-
butyryloxy or especially 4-(3-thiazolium iodide)-n-
butyryloxy.

7. Compounds according to any one of claims
1-6, wherein R¹ is octadecylcarbamoyloxy, R² is
methoxycarbonyloxy and R³ is 4-(3-thiazolium io-
dide)-n-butyryloxy.

8. 3-[3-[[[(R)-2-(Methoxycarbonyloxy)-3-
[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]pro-
pyl]thiazolium iodide.

9. A compound from the following group

3-[3-[[[(S)-2-[(methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octa-
decylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]pro-
pyl]thiazolium iodide,

1-[3-[[[(RS)-2-[(methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octa-
decylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]pro-
pyl]pyridinium chloride,

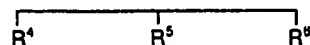
1-[3-[[[(RS)-2-(1-methoxyformamido-3-(octadecyl-
carbamoyloxy)propoxy]carbonyl]propyl]-
thiazolium chloride,

1-[3-[[[(S)-2-[(methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octa-
decylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]pro-
pyl]pyridinium iodide,

1-[3-[[[(R)-2-[(methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octa-
decylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]pro-
pyl]pyridinium chloride and

3-[3-[[[(RS)-2-methoxy-3-[(octadecyl-
carbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]-
thiazolium chloride.

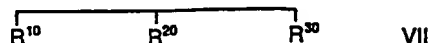
10. Glycerine derivatives of the formula



wherein the residues R⁴, R⁵ and R⁶ have the same
significance as the residues R¹, R² and R³, respec-

tively, in claim 1, but in which a leaving group is present in place of the group $-N(\text{Het})Q^-$.

11. Glycerine derivatives of the formula

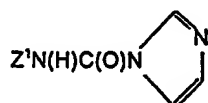


wherein the residues R^{10} , R^{20} and R^{30} have the same significance as the residues R^1 , R^2 and R^3 , respectively, in claim 1, but in which an optionally protected hydroxy or amino group or an azido group is present in place of one of the groups U and V, and wherein, where R^{10} is an optionally protected hydroxy group or a group OY^1 or OY^2 and simultaneously R^{20} is an optionally protected hydroxy or amino group, an azido group or a group OY^1 or V and X^3 is oxygen, T must be a group $C(O)O$ or $C(O)NH$.

12. Compounds according to any one of claims 1-9 for use as therapeutically active substances.

13. A compound according to claim 1 as inhibitors of blood platelet activating factor (PAF).

14. A process for the manufacture of the compounds according to claim 1, characterized by a) reacting a compound of the formula

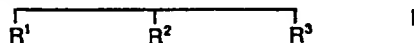


wherein Y^1 , Y^2 , Z^1 , Z^2 , A^1 , A^2 , T, N(Het), Q^- n and p have the significance given above.

15. A pharmaceutical preparation based on a compound according to claim 1.

Claims for the Contracting State: AT

1. A process for the manufacture of glycerine derivatives of the formula



wherein one of the residues R^1 , R^2 and R^3 is a group U of the formula OY^1 or $X^1-C(O)-(A^1)_n-Z^1$

another of the residues is a group V of the formula OY^2 or $X^2-C(O)-(A^2)_p-Z^2$

and the remaining residue is a group W of the formula $X^3T-(C_{2-6}\text{-alkylene})-N^+(\text{Het})Q^-$, whereby one of X^1 , X^2 and X^3 is oxygen or NH and the other two are oxygen,

Y^1 is C_{10-26} -alkyl or C_{10-26} -alkenyl,

Y^2 is C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{3-6} -cycloalkyl, C_{3-6} -cycloalkenyl, phenyl, benzyl or 2-tetrahydropyranylyl,

A^1 and A^2 are oxygen or NH,

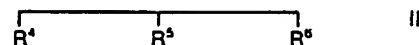
n and p are the number 1 or 0,

Z^1 is C_{9-25} -alkyl or C_{9-25} -alkenyl,

Z^2 is C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, phenyl or, where $(A^2)_p$ is not oxygen, Z^2 also signifies hydrogen,

T is carbonyl, $C(O)O$ or $C(O)NH$ or, where X^3 is oxygen, T also signifies methylene, whereby, where R^1 is a group OY^1 or OY^2 and simultaneously R^2 is a group OY^1 or V and X^3 is oxygen, T must be a group $C(O)O$ or $C(O)NH$,

$-N(\text{Het})$ is an oxazolium, isoxazolium, pyrid-



wherein the residues R^4 , R^5 and R^6 have the same significance as the residues R^1 , R^2 and R^3 , respectively, but in which a leaving group is present in place of the group $-N(\text{Het})Q^-$,

with an amine of the formula N(Het), or
b) reacting a compound of the formula



wherein the residues R^7 , R^8 and R^9 have the same significance as the residues R^1 , R^2 and R^3 , respectively, but in which a hydroxy or an amino group is present in place of one of the groups U and V, with an acid of the formula



or a reactive derivatives thereof, or with an isocyanate of the formula

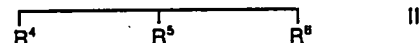


or an imidazolide of the formula



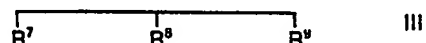
azinium, quinolinium, isoquinolinium, N-methyl-imidazolium, pyridinium or thiazolium residue optionally monosubstituted by hydroxy, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, 2-(hydroxy or amino)-ethyl, carbamoyl or ureido, and Q^- is the anion of a strong inorganic or organic acid,

and of their hydrates, characterized by
a) reacting a compound of the formula

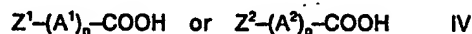


wherein the residues R^4 , R^5 and R^6 have the same significance as the residues R^1 , R^2 and R^3 , respectively, but in which a leaving group is present in place of the group $-N(\text{Het})Q^-$,

with an amine of the formula N(Het), or
b) reacting a compound of the formula



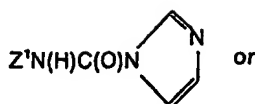
wherein the residues R^7 , R^8 and R^9 have the same significance as the residues R^1 , R^2 and R^3 , respectively, but in which a hydroxy or an amino group is present in place of one of the groups U and V, with an acid of the formula



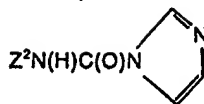
or a reactive derivatives thereof, or with an isocyanate of the formula



or an imidazolide of the formula



or



VI

wherein Y^1 , Y^2 , Z^1 , Z^2 , A^1 , A^2 , T , $N(\text{Het})$, Q^- and p have the significance given above.

2. A process for the manufacture of compounds according to claim 1 in which R^3 is a group W, characterized in that correspondingly substituted starting materials are used.

3. A process for the manufacture of compounds according to claim 1 or 2 in which R^1 is octadecylcarbamoyloxy, characterized in that correspondingly substituted starting materials are used.

4. A process for the manufacture of compounds according to claim 1, 2 or 3 in which R^2 is methoxy or methoxycarbonyloxy, characterized in that correspondingly substituted starting materials are used.

5. A process for the manufacture of compounds according to claim 1, 2, 3 or 4 in which R^3 is 4-(1-pyridinium chloride)-n-butyryloxy, 4-(1-pyridinium iodide)-n-butyryloxy, 4-(3-thiazolium chloride)-n-butyryloxy or 4-(3-thiazolium iodide)-n-butyryloxy, characterized in that correspondingly substituted starting materials are used.

6. A process for the manufacture of compounds according to any one of claims 1-5 in which R^1 is octadecylcarbamoyloxy; R^2 is methoxy or methoxycarbonyloxy; and R^3 is 4-(1-pyridinium chloride)-n-butyryloxy, 4-(1-pyridinium iodide)-n-butyryloxy, 4-(3-thiazolium chloride)-n-butyryloxy, or 4-(3-thiazolium iodide)-n-butyryloxy, characterized in that correspondingly substituted starting materials are used.

7. A process for the manufacture of compounds according to any one of claims 1-6 in which R^1 is octadecylcarbamoyloxy, R^2 is methoxycarbonyloxy and R^3 is 4-(3-thiazolium iodide)-n-butyryloxy, characterized in that correspondingly substituted starting materials are used.

8. A process for the manufacture of 3-[3-[[[(R)-2-(methoxycarbonyloxy)-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazolium iodide], characterized in that correspondingly substituted starting materials are used.

9. A process for the manufacture of a compound from the following group

3-[3-[[[(S)-2-[(methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazolium iodide,

1-[3-[[[(RS)-2-[(methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridinium chloride,

1-[3-[[[(RS)-2-(1-methoxyformamido)-3-(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazolium chloride,

1-[3-[[[(S)-2-[(methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridinium iodide,

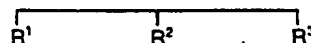
1-[3-[[[(R)-2-[(methoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridinium chloride and

3-[3-[[[(RS)-2-methoxy-3-[(octadecylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]-thiazolium chloride,

characterized in that correspondingly substituted starting materials are used.

Revendications pour les états contractants: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Dérivé de la glycérine de formule



où un des groupes R^1 , R^2 et R^3 est un groupe U de formule OY^1 ou $X^1-C(O)-(A^1)_n-Z^1$

un deuxième est un groupe V de formule OY^2 ou $X^2-C(O)-(A^2)_n-Z^2$

et le restant est un groupe W de formule X^3-T (alcoylène en C_{2-6})- $N(\text{het})Q^-$, dans lequel un des X^1 , X^2 et X^3 est l'oxygène ou NH et les deux autres sont de l'oxygène,

Y^1 représente un alkyle en C_{10-26} ou un alcényle en C_{10-26} ,

Y^2 représente un alkyle en C_{1-6} , un alcényle en C_{2-6} , un cycloalkyle en C_{3-6} , un cycloalcényle en C_{5-6} , le phényle, le benzyle ou le 2-tétrahydropyranylle,

A^1 et A^2 représentent l'oxygène ou NH, n et p représentent le chiffre 1 ou 0,

Z^1 représente un alkyle en C_{9-25} ou un alcényle en C_{9-25} ,

Z^2 représente un alkyle en C_{1-5} , un alcényle en C_{2-5} , le phényle ou aussi l'hydrogène, si $(A^2)_n$ n'est pas l'oxygène,

T représente le carbonyle, $C(O)O$ ou $C(O)NH$ ou aussi le méthylène, si X^3 est l'oxygène, dans lequel T doit être un groupe $C(O)O$ ou $C(O)NH$, si R^1 est un groupe OY^1 ou OY^2 et si en même temps R^2 est un groupe OY^1 ou V et X^3 l'oxygène,

$N(\text{het})$ représente un reste oxazolium, isoxazolium, pyridazinium, quinoléinium, isoquinoléinium, N-méthylimidazolium, pyridinium ou thiazolium, éventuellement monosubstitué par un hydroxy, un alkyle en C_{1-4} , un alcoxy en C_{1-4} , un 2-(hydroxy ou amino)-éthyle, un carbamoyle ou un uréido, et Q^- est l'anion d'un acide fort organique ou minéral, ou ses hydrates.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel R^3 est un groupe W.

3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans lequel R^1 est l'octadecylcarbamoyloxy.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3, dans lequel R^2 est le méthoxy ou le méthoxycarbonyloxy.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel R^3 est le 4-(1-chlorure de pyridinium)-n-butyryloxy, le 4-(1-iodure de pyridinium)-n-butyryloxy, le 4-(3-chlorure de thiazolium)-n-butyryloxy, ou le 4-(3-iodure de thiazolium)-n-butyryloxy.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel R^1 est l'octadécylcarbamoyloxy; R^2 est le méthoxy ou le méthoxycarbonyloxy; et R^3 est le 4-(1-chlorure de pyridinium)-n-butyryloxy, le 4-(1-iodure de pyridinium)-n-butyryloxy, le 4-(3-chlorure de thiazolium)-n-butyryloxy ou en particulier le 4-(3-iodure de thiazolium)-n-butyryloxy.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel R^1 est l'octadécylcarbamoyloxy, R^2 est le méthoxycarbonyloxy et R^3 est le 4-(3-iodure de thiazolium)-n-butyryloxy.

8. Iodure de 3-[3-[(R)-2-(méthoxycarbonyloxy)-3-[(octadécylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazolium.

9. Composé choisi dans le groupe constitué par l'iodure de

3-[3-[(S)-2-[(méthoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadécylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]-thiazolium,

le chlorure de

1-[3-[(RS)-2-[(méthoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadécylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridinium,

le chlorure de

1-[3-[(RS)-2-(1-méthoxyformamido-3-(octadécylcarbamoyloxy)propoxy]carbonyl]propyl]-thiazolium,

l'iodure de

1-[3-[(R)-2-[(méthoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadécylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridinium,

le chlorure de

1-[3-[(R)-2-[(méthoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadécylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridinium et

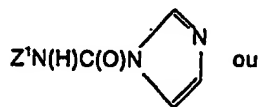
le chlorure de

3-[3-[(RS)-2-méthoxy-3-[(octadécylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]-thiazolium.

10. Dérivé de la glycérine de formule



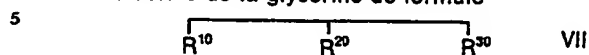
dans laquelle les restes R^4 , R^5 et R^6 ont la même signification que les restes R^1 , R^2 et R^3 , respective-



dans laquelle Y^1 , Y^2 , Z^1 , Z^2 , A^1 , A^2 , T, N(het), Q^- , n et p ont la signification indiquée précédemment.

ment, dans la revendication 1, dans lequel cependant se trouve un groupe de départ à la place du groupe N(het) Q^- .

11. Dérivé de la glycérine de formule



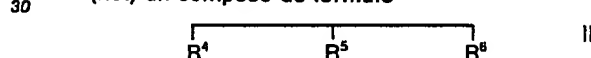
dans laquelle les restes R^{10} , R^{20} et R^{30} ont la même signification que les restes R^1 , R^2 et R^3 , respectivement, dans la revendication 1, dans lequel cependant, au lieu d'un des groupes U et V se trouve un groupe hydroxy ou amino, éventuellement protégé, ou un groupe azido, et dans lequel T doit être un groupe C(O)O ou C(O)NH, si R^{10} est un groupe hydroxy, éventuellement protégé, ou un groupe OY¹ ou OY² et en même temps R^{20} est un groupe hydroxy ou amino, éventuellement protégé, un groupe azido ou un groupe OY¹ ou V, et si X^3 est l'oxygène.

12. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 destiné à être utilisé comme produit thérapeutique.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 destiné à être utilisé comme inhibiteur du facteur d'activation des plaquettes du sang (PAF).

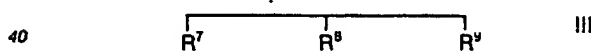
14. Procédé pour préparer le composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que:

a) on transforme avec une amine de formule N(het) un composé de formule

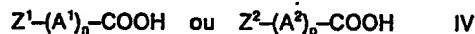


dans laquelle les restes R^4 , R^5 et R^6 ont la même signification que les restes R^1 , R^2 et R^3 , respectivement, dans lequel cependant à la place du groupe N(het) Q^- se trouve un groupe de départ, ou

b) on transforme un composé de formule



dans laquelle les restes R^7 , R^8 et R^9 ont la même signification que les restes R^1 , R^2 et R^3 , respectivement, dans lequel cependant à la place d'un des groupes U et V se trouve un groupe hydroxy ou un groupe amino, avec un acide de formule



ou un dérivé réactif de celui-ci, ou avec un isocyanate de formule



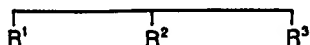
ou un imidazolide de formule



15. Préparation pharmaceutique à base d'un composé selon la revendication 1.

Revendications pour l'état contractant: AT

1. Procédé pour la fabrication de dérivés de la glycérine de formule



où un des restes R¹, R² et R³ est un groupe U de formule OY¹ ou X¹-C(O)-(A¹)_n-Z¹.

un deuxième est un groupe V de formule OY² ou X²-C(O)-(A²)_p-Z²

et le restant est un groupe W de formule X³T- (alcoylène en C₂₋₆)-N⁺(Het)Q⁻,

dans lequel un des X¹, X² et X³ est l'oxygène ou NH et les deux autres sont de l'oxygène,

Y¹ représente un alkyle en C₁₀₋₂₆ ou un alcényle en C₁₀₋₂₆,

Y² représente un alkyle en C₁₋₆, un alcényle en C₂₋₆, un cycloalkyle en C₃₋₆, un cycloalcényle en C₅₋₆, le phényle, le benzyle ou le 2-tétrahydropyranylyle,

A¹ et A² représentent l'oxygène ou NH,

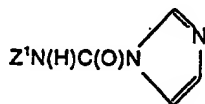
n et p représentent le chiffre 1 ou 0,

Z¹ représente un alkyle en C₉₋₂₅ ou un alcényle en C₉₋₂₅,

Z² représente un alkyle en C₁₋₅, un alcényle en C₂₋₅, le phényle ou aussi l'hydrogène, si (A²)_p n'est pas l'oxygène,

T représente le carbonyle, C(O)O ou C(O)NH ou aussi le méthylène, si X³ est l'oxygène, dans lequel T doit être un groupe C(O)O ou C(O)NH, si R¹ est un groupe OY¹ ou OY² et si en même temps R² est un groupe OY¹ ou V et X³ l'oxygène,

N⁺(het) représente un reste oxazolium, isoxazo-



dans lequel Y¹, Y², Z¹, Z², A¹, A², T, N(het), Q⁻, n et p ont la signification donnée précédemment.

2. Procédé pour préparer le composé selon la revendication 1, dans lequel R³ est un groupe W, caractérisé en ce que l'on emploie des matières de base substituées de façon correspondante.

3. Procédé pour préparer un composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans lequel R¹ est un octadécylcarbamoyloxy, caractérisé en ce que l'on utilise des matières de base substituées de façon correspondante.

4. Procédé pour préparer un composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3, dans lequel R² est un méthoxy ou un méthoxycarbonyloxy, caractérisé en ce que l'on utilise des matières de base substituées de façon correspondante.

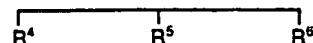
5. Procédé pour préparer un composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3 ou 4, dans lequel R³ est le

4-(1-chlorure de pyridinium)-n-butyryloxy, le 4-(1-iodure de pyridinium)-n-butyryloxy, le 4-(3-chlorure de thiazolium)-n-butyryloxy ou le 4-(3-iodure de thiazolium)-n-butyryloxy, ca-

lium, pyridazinium, quinolénium, isoquinolénium, N-méthyl-imidazolium, pyridinium ou thiazolium, éventuellement monosubstitué avec un hydroxy, un alkyle en C₁₋₄, un alcoxy en C₁₋₄, un 2-(hydroxy ou amino)-éthyl, un carbamoyloxy ou un urédo, et Q⁻ est l'anion d'un acide fort organique ou minéral,

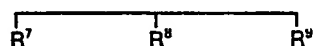
et de leurs hydrates, caractérisé en ce que

a) on transforme avec une amine de formule N(het) un composé de formule



dans laquelle les restes R⁴, R⁵ et R⁶ ont la même signification que les restes R¹, R² et R³, respectivement, dans lequel cependant à la place du groupe N(het)Q⁻ se trouve un groupe de départ, ou

b) on transforme un composé de formule



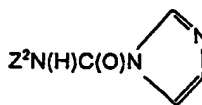
dans laquelle les restes R⁷, R⁸ et R⁹ ont la même signification que les restes R¹, R² et R³ respectivement, dans lequel cependant à la place d'un des groupes U et V se trouve un groupe hydroxy ou un groupe amino, avec un acide de formule



ou un dérivé réactif de celui-ci, ou avec un isocyanate de formule



ou un imidazolidine de formule



caractérisé en ce que l'on utilise des matières de base substituées de façon correspondante.

6. Procédé pour préparer un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel R¹ est l'octadécylcarbamoyloxy; R² est le méthoxy ou un méthoxycarbonyloxy et R³ est le 4-(1-chlorure de pyridinium)-n-butyryloxy, le 4-(1-iodure de pyridinium)-n-butyryloxy, le 4-(3-chlorure de thiazolium)-n-butyryloxy ou le 4-(3-iodure de thiazolium)-n-butyryloxy, caractérisé en ce que l'on utilise des matières de base substituées de façon correspondante.

7. Procédé pour préparer un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel R¹ est un octadécylcarbamoyloxy, R² est un méthoxycarbonyloxy et R³ est un 4-(3-iodure de thiazolium)-n-butyryloxy, caractérisé en ce que l'on utilise des matières de base substituées de façon correspondante.

8. Procédé pour préparer l'iodure de 3-[3-[(R)-2-(méthoxycarbonyloxy)-3-[(octadécylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazolium,

caractérisé en ce que l'on utilise des matières de base substituées de façon correspondante.

9. Procédé pour préparer un composé choisi dans le groupe constitué par les composés suivants: l'iodure de

3-[3-[[S]-2-[(méthoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadécylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazolium,
le chlorure de

1-[3-[[R]-2-[(méthoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadécylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridinium,
le chlorure de

1-[3-[[R]-2-(1-méthoxyformamido-3-(octadécyl-

carbamoyloxy)propoxy]carbonyl]propyl]thiazolium,

l'iodure de

1-[3-[[S]-2-[(méthoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadécylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridinium,

le chlorure de

1-[3-[[R]-2-[(méthoxycarbonyl)oxy]-3-[(octadécylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]pyridinium et

le chlorure de

3-[3-[[R]-2-méthoxy-3-[(octadécylcarbamoyl)oxy]propoxy]carbonyl]propyl]thiazolium,

caractérisé en ce que l'on utilise des matières de base substituées de façon correspondante.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

18